

局部免疫法治疗重型斑秃的疗效及作用机制分析

巩毓刚, 赵莹, 张小婷, 叶艳婷, 杨建, 章星琪*
(中山大学附属第一医院 皮肤性病科, 广东 广州 510080)

摘要:【目的】分析局部免疫法治疗中国重型斑秃患者的疗效及探讨其作用机制。【方法】对 63 例斑秃患者进行二苯环丙烯酮局部免疫治疗。治疗前进行皮肤镜、实验室、病理检查, 治疗过程中对血常规、总 IgE 进行监测并复查部分患者头皮病理。同时检测 21 名患者治疗前后血清细胞因子浓度, 并征集正常对照 13 人, 年龄性别与斑秃组相匹配。【结果】本组患者总有效率为 61.0%, 疗效仅与脱发面积成负相关, 即面积越小, 疗效越好, 而与其它临床资料无相关关系。相比有效组, 严重不良反应组治疗前血清 IgE 浓度较高。经治疗后真皮浅层血管周围单个核细胞浸润明显增多。患者血清 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、IL-12 在治疗前较正常对照高, 经治疗后有效组明显降低, 与正常对照无差异, 而无效组 IFN- γ 未降低, IL-12 水平反而较治疗前升高。Th2 型细胞因子 IL-4 在无效组治疗前后均高于正常组, IL-10 均低于正常组, 而在有效组该两种因子治疗前与正常无差异, 治疗后升高, 且高于正常水平。【结论】局部免疫法可用于治疗重型斑秃, 疗效较确切, 且相对较安全。治疗前进行 IgE 测定可初步预示治疗过程中炎症反应过强者, 而 IL-4 升高可能提示对局部免疫疗法无效。治疗后有效组 Th1 型细胞因子的表达减少, 恢复了原有 Th1 与 Th2 细胞因子的平衡状态, 使毛囊从休止期重新进入生长期, 达到毛发生长的治疗效果。

关键词: 斑秃; 局部免疫疗法; 细胞因子; Th1 与 Th2

中图分类号: R758.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2012)02-0216-07

Topical Immunotherapy of Severe Alopecia Areata: Therapeutic Effects and Mode of Action

GONG Yu-gang, ZHAO Ying, ZHANG Xiao-ting, YE Yan-ting, YANG Jian, ZHANG Xing-qi*
(Department of Dermatovenereology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract:【Objective】 To investigate the therapeutic effect of topical immunotherapy in Chinese severe alopecia areata (AA) patients and to explore the mechanism.【Methods】 Detailed clinical data in 63 patients of severe AA enrolled in this study were recorded. Laboratory blood tests, serum IgE level, scalp tissue biopsies were carried out pre- and post-treatment. In the course of treatment, global photographic views and dermoscopic features were analyzed to monitor the process of hair growth. Cytokine levels were measured in 13 healthy controls and 21 patients pre- and post-treatment.【Results】 The respond rate to treatment was 61.0%. Effectiveness of treatment did not correlate with any of clinical features, except that it correlated negatively with hair loss area. Pre-treatment serum IgE level was significantly higher in adverse-effects group than in responders group. Compared with pre-treatment, perivascular mononuclear cell infiltration in superficial dermis was significantly increased after treatment. It was also noted that, prior to treatment, alopecic patients had a remarkably higher serum level of Th1 cytokine such as IFN- γ and IL-12 when compared to healthy controls. Post-treatment levels of IFN- γ and IL-12 were significantly decreased, but levels of IL-4 and IL-10 were increased in the responder group, different from that in the non-responder group. In the non-responder group after treatment, IFN- γ level was not significantly decreased and an increase of IL-12 level was even found as compared to pre-treatment levels. Also, serum level of IL-4 was higher and IL-10 was lower than normal controls both pre- and post-treatment.【Conclusion】 Topical immunotherapy treatment is an effective way to treat severe AA patients and it is relatively safe. Pre-treatment serum IgE level can be used as a prognostic marker of treatment intolerance. Also, high level of IL-4 at pre-treatment may be a valuable indicator for non-responder. Mechanism of action can be interpreted as restoration of the immunological balance by decreasing Th1 cytokine levels and increasing Th2 cytokine levels.

收稿日期: 2011-08-15

基金项目: 中山大学引进人才科研启动经费(18901208)

作者简介: 巩毓刚, 硕士, 研究方向: 毛发疾病, E-mail: gongyugang77@163.com; *通信作者: 章星琪, 教授, 博士生导师, 科室主任, E-mail: xingqi.zhang@yahoo.com.cn

Thus, the newly formed cytokine milieu is crucial in promoting entry of hair follicles into anagen stage which results in hair regrowth.

Key words: alopecia areata; topical immunotherapy; cytokine; Th1 and Th2

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(2):216-222]

斑秃(alopecia areata, AA)发病机制尚未明,近年来倾向于自身免疫学说^[1]。目前常用的治疗方案是局部和系统性使用糖皮质激素、外用毛囊刺激剂如米诺地尔等^[2-3]。然而对于重型斑秃的治疗,多需要长期使用不良反应较大的激素,否则病情反复,所以重型斑秃的治疗难度大,这也导致人们寻找其他副作用较小的有效方法。局部免疫疗法是在斑秃头皮上使用致敏剂诱发接触性皮炎,从而导致毛发再生,因而用于治疗重型斑秃^[4]。局部免疫法已在海外开展了 30 余年,2003 年英国斑秃治疗指南高度评价和推荐局部接触性免疫疗法,所使用的接触致敏剂主要包括二硝基氯苯、方形酸二丁酯和二苯环丙烯酮(diphenylcyclopropanone, DPCP)^[4]。DPCP 因其无致畸性、溶解于丙酮较稳定、无交叉反应等特性,成为应用最广泛的致敏试剂^[5],但目前国内尚未积累该疗法的临床资料。我科在得到中山大学附属第一医院伦理委员会(2009 伦审 90 号)和新技术立项委员会(医技管审 201109 号,第Ⅲ类、治疗类项目)批准的前提下在国内开展了 DPCP 局部免疫法,特此详细报道我们使用这种方法治疗重型斑秃的临床经验,并初步探讨该治疗可能的作用机制。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

2009 年 4 月到 2011 年 1 月就诊于我科的斑秃患者 63 例,男 32 例,女 31 例,年龄 5~63 岁,平均 27($S=12$)岁,发病年龄 2~60 岁,平均 21($S=14$)岁,病程 0.2~25 年,平均 5.7($S=5.5$)年。脱发面积均大于 25%,平均 81%($S=26%$)。治疗的人选标准为顽固性(反复复发 3 次以上或规范激素治疗 3 个月以上无效且脱发面积大于 25%)、严重(脱发面积大于 50%且病程大于 3 个月)、激素耐受性差(对激素治疗不能耐受且脱发面积大于 25%)的斑秃患者,并排除心血管疾病、头皮炎症者以及妊娠期、哺乳期妇女和小于 5 岁的儿童。治疗开始前与每位患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法

首先用体积分数为 2% 的 DPCP (Sigma-Aldrich 公司原装进口) 丙酮溶液外搽一侧耳后 5 cm×5 cm 头皮致敏,2 周后开始治疗,每周 1 次。治疗时随机选取一侧头皮,用 0.001% DPCP 丙酮溶液外搽,以后逐渐增加浓度(0.01%、0.05%、0.1%、0.25%、0.5%、1%、2%),以出现红斑、瘙痒的浓度为维持浓度,对侧头皮作空白对照,当搽药侧毛发开始明显再生后全头用药^[4]。患者治疗前 1 个月及治疗中停用任何药物。

1.3 疗效观察及安全性评价

定期拍摄大体相片,并使用皮肤镜(Dermlite, DL3 型,美国 3Gen 有限责任公司)动态记录头发改变。毛发生长评分选用 MacDonald Hull and Norris 评分系统^[6],即 I 级为毳毛生长,Ⅱ级为散在终毛生长,Ⅲ级为终毛生长,但仍有片状脱发,Ⅳ级为全头终毛生长。毛发生长评分Ⅲ或Ⅳ级视为有效组,若 6 个月毛发仍无生长视为无效组,终止治疗。有效组根据毛发生长评分和患者本人的意愿,决定维持用药时间。脱发面积大于新生面积 25%以上视为复发^[7]。在治疗过程中,详细记录患者每次涂药时间、用药浓度、治疗反应(红斑,瘙痒程度、有无水疱等为达到治疗目的而引发的局部头皮接触性皮炎)及不良反应(局部淋巴结肿大、头皮色素沉着、全身泛发性接触性皮炎、头皮色素减退等),动态评价患者的用药安全。

1.4 实验室和病理检查

1.4.1 实验室检查 治疗前对所有患者进行血常规、总 IgE、自身抗体(ANA, ds-DNA, AHA, AnuA, 抗 DNP 抗体)、甲状腺功能(T₃, T₄, TSH)和抗甲状腺抗体(TG-AB, TPO-AB)检查。治疗后对血常规、总 IgE 进行复检。

1.4.2 病理活检 对 55 例患者在治疗前进行头皮活检,病理分期根据 Whiting^[8]的标准,分为急性期、亚急性期、慢性期。治疗后对 5 例患者复查头皮病理。

1.4.3 血清细胞因子检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 21 例斑秃患者(14 例有效,7 例无效)治疗前后血清细胞因子的变化,治疗后采血时间为 4 至 6 个月。具体检测因子为血清干扰素

(IFN)- γ 、白细胞介素(Interleukin, IL)-2、IL-4、IL-5、IL-10、IL-12、IL-17、IL-18 及 IL-22(美国 R&D 公司试剂盒)。征集正常对照 13 人,年龄性别与斑秃组相匹配,进行上述细胞因子检测。

1.5 统计学分析

数据输入 SPSS 13.0 软件,数据描述采用均数 \pm 标准差,治疗前后定量资料采用配对资料的符号秩和检验(Wilcoxon 配对法),两组独立样本的定量比较采用秩和检验(Mann-Whitney U),定性资料以卡方检验进行统计, $P < 0.05$ 时差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPCP 临床疗效分析

治疗前按脱发面积将患者分为 4 组:第 1 组脱发面积占头皮 25%~49% (7/63);第 2 组 50%~74% (14/63);第 3 组 75%~99% (7/63);第 4 组全

秃和普秃 (35/63)。根据治疗后的反应和不良反应,我们在分析时又分为有效组 (25 例)、无效组 (16 例)、因严重不良反应放弃治疗组 (7 例) 和自动放弃组 (15 例),各治疗反应组的临床资料和实验室指标见表 1。本组治疗总有效率为 61.0% (有效组/(有效组+无效组)),治疗起效时间为 6~22 周,平均 10.0 \pm 4.0 周。其中脱发面积介于 25%~49% 的有效率 75.0% (3/4),50%~74% 的有效率 81.8% (9/11),75%~99% 的有效率 100% (4/4),全普秃患者有效率 40.9% (9/22)。我们发现疗效与脱发面积成负相关,多发斑片型的疗效好于全普秃型($\chi^2=8.03, P = 0.005$)。而疗效与患者年龄、病程、指甲改变、斑秃家族史、异位性疾病史等无明显相关关系。有效组中毛发生长评分 III 级 14 例,IV 级 11 例,即基本符合美容需要,达到临床治愈的标准(图 1)。而放弃治疗的 22 例患者中,治疗时间均少于 4 个月。其中 15 例因路途遥远、工作地点变动等原因放弃。

表 1 各治疗组斑秃患者临床资料及实验室指标对照

Table 1 Clinical and laboratory data in four treatment groups of alopecia areata

$\bar{x} \pm s$ or n (%)

Groups	Age /years	Disease duration/years	Hair loss area/%	Family history of AA	Atopic history	TG-AB increase	TPO-AB increase	EO# increase	EO% increase	ANA increase	IgE increase
Responder	29 \pm 12	6.2 \pm 1.4	73 \pm 28	3/25(12.0)	2/25(8)	6/25(24.0)	2/25(8.0)	1/25(4.0)	2/25(8.0)	4/25(8.0)	3/25(12.0)
Non-responder	25 \pm 10	5.8 \pm 4.0	90 \pm 22	3/16(18.8)	2/16(12.5)	3/16(18.8)	3/16(18.8)	1/16(6.3)	2/16(12.5)	0/16	3/16(18.8)
Severe side-effect	30 \pm 17	8.7 \pm 5.6	80 \pm 25	0/7	1/7(14.3)	0/7	0/7	0/7	0/7	0/7	5/7 (71.4)
Voluntary withdrawal	25 \pm 14	3.3 \pm 2.5	82 \pm 28	1/15 (6.7)	2/15(13.3)	3/15(20.0)	3/15(20.0)	0/15	2/15(13.3)	1/15(6.7)	4/15(26.7)
P	0.654	0.099	0.084	0.681	0.846	0.439	0.447	1.0	0.825	0.299	0.012

TG-AB: anti-thyroglobulin antibody; TPO-AB: antithyroid peroxidase antibody; EO: eosinophil; ANA: anti-nuclear antibody

治疗过程中 86.0% (49/57) 的患者出现局部接触性皮炎,除此之外枕部淋巴结肿大(28/57)、头皮色素沉着 (20/57)、全身泛发性接触性皮炎 (5/57)、头皮色素减退(3/57)、白癜风样皮损(1/57)、高热(1/57)等也可在本研究中观察到。87.7% (50/57) 的患者能够耐受,且在停药后可自行恢复。有效组患者的复发率为 32.0% (8/25),最早有效后 5 周复发,最晚 62 周。目前随访 5 到 22 个月,其中 2 例毛发完全脱落呈全秃,另外分别 2 例和 4 例脱发面积约为新生毛发的 25% 和 50%。其中一例复发为全秃的患者,继续使用 DPCP 后仍有毛发生长。

2.2 皮肤镜表现

治疗过程中,我们使用皮肤镜对 15 例有效和 9 例无效的患者进行了动态观察。治疗前斑秃典

型皮肤镜征象即黄点、断发、黑点和感叹号发的发生率分别为 19/24(79.2%),14/24(58.3%),10/24(41.7%),7/24(29.2%),但与疗效无明显相关关系。而在治疗的初始阶段(第 3~12 周),有效组可见到部分毛囊单位有一根白色短毳毛生长,随时间延长而色素加深、直径变粗,同时有毛发生长的毛囊单位增多,而且毛发数量也增多至每个毛囊单位 2~4 根(第 6~22 周),上述典型皮肤镜征象可逐渐消失(图 2)。而无效组未见到明显的改变。

2.3 实验室检查结果

治疗前患者的实验室检查结果见表 1。通过比较,我们发现甲状腺功能、自身抗体、病理分期等差异均无统计学意义。而治疗前,严重不良反应组血清 IgE 高于有效组和无效组($P = 0.007$ 或 0.049),但有效组与无效组之间的差异没有统计



图 1 4 位重型斑秃患者治疗前后大体照片

Fig.1 Global scalp views in four cases of alopecia areata at pre- and post-treatment.

Case 1 to 3 were in the responder group (case one and two: Grade IV, case 3: Grade III), whereas case 4 was in the non-responder group. Global scalp views in four cases were before treatment, after 3 months treatment (case 1 for the right half scalp, other cases for the left half scalp), after 5 months treatment (case 1 on the right half scalp for 5 months and the left half scalp for 2 months; case 2 and 3 on the left half scalp for 5 months and the right half scalp for 2 months; case 4 on the left half scalp for 5 months), and after seven months treatment.

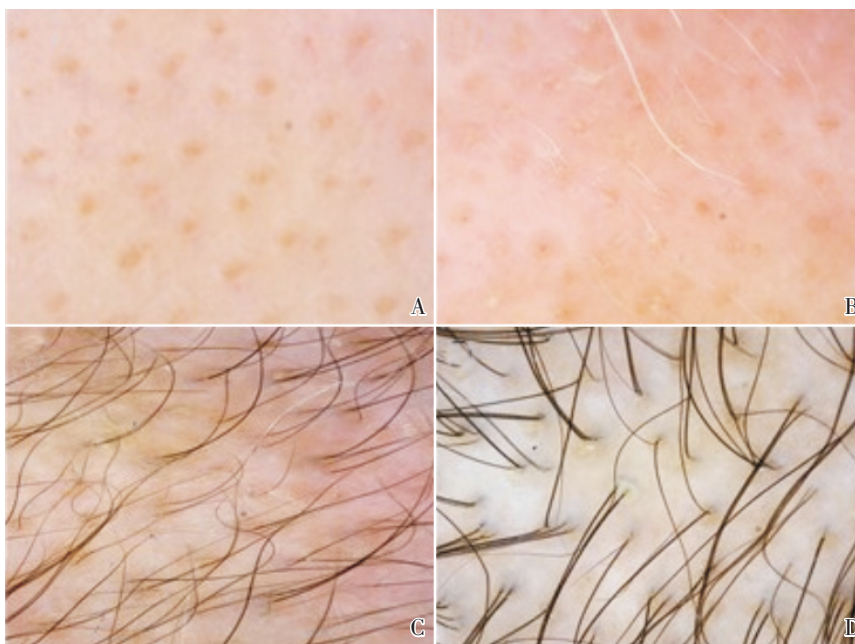


图 2 1 例斑秃患者治疗前后皮肤镜改变

Fig.2 Scalp dermoscopic views of a same patient with alopecia areata before and after treatment

A: Before treatment; B: 3 weeks after treatment; C: 8 weeks after treatment; D: 14 weeks after treatment

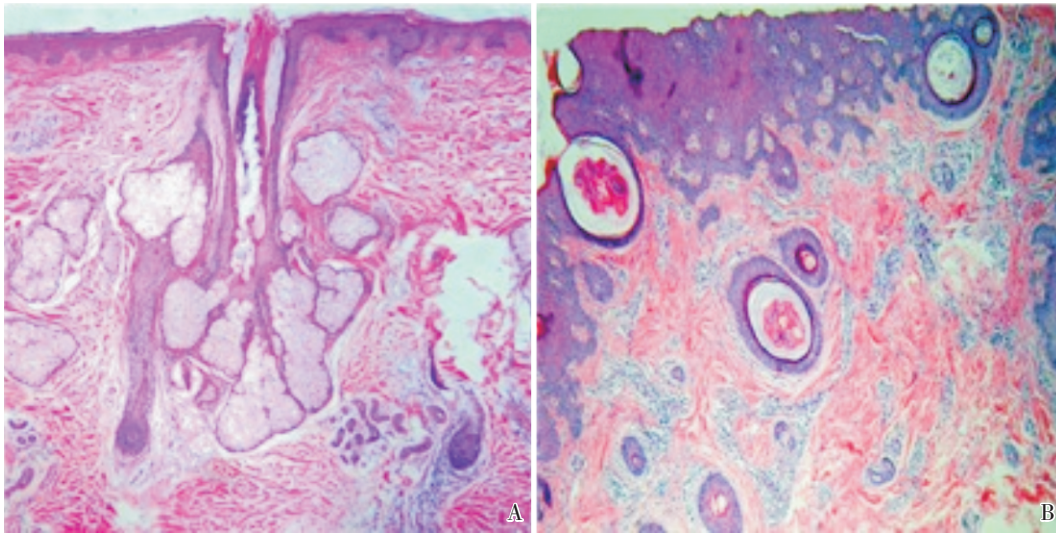


图 3 有效组同一位斑秃患者治疗前后病理图片

Fig.3 Histopathological micrograph of scalp tissue from the same patient with alopecia areata in responder group

A: Before treatment; B: 3 months after treatment; HE staining, ×100

学意义 ($P = 0.886$)。

2.4 病理表现

治疗前病理分期为亚急性期 12 例 (21.8%), 表现为退行、休止期毛囊明显增多;慢性期 43 例 (78.2%), 表现为退行、休止期毛囊增多、出现毛囊微小化,可伴有毛乳头灶性炎症细胞浸润。对 5 名患者(4 名有效,1 名无效)治疗后复查头皮病理,发现全部患者具有典型的慢性皮炎改变如表皮增生和毛囊周围轻度水肿,而且真皮浅层以血管周为主的单个核细胞浸润较治疗前明显增多(图 3)。另外,有效者生长期毛囊增多,生长期/退行休止期毛囊比例恢复正常,无效者仍表现为退行期休止期毛囊比例增多。

2.5 血清细胞因子

治疗前,斑秃患者血清 IFN- γ 、IL-4 和 IL-12 的水平较正常对照组升高 ($P < 0.001, 0.018, < 0.001$),而 IL-5 水平降低 ($P = 0.001$)。在有效组,治疗前血清 IFN- γ 和 IL-12 较正常增高 ($P < 0.001, < 0.001$),而 IL-5 降低 ($P = 0.009$);在无效组,治疗前血清 IFN- γ 、IL-12 和 IL-4 较正常升高 ($P = 0.01, < 0.001, < 0.001$),而 IL-5、IL-10 降低 ($P = 0.002, 0.003$)。治疗后,斑秃患者血清 IFN- γ 和 IL-12 的浓度较治疗前都出现了下降 ($P < 0.001, 0.027$),而 IL-4、IL-5、IL-10、IL-17 的水平较治疗前升高 ($P = 0.046, < 0.001, 0.001, 0.001$),其中 IFN- γ 的浓度下降到正常对照组的水平 ($P = 0.228$),而

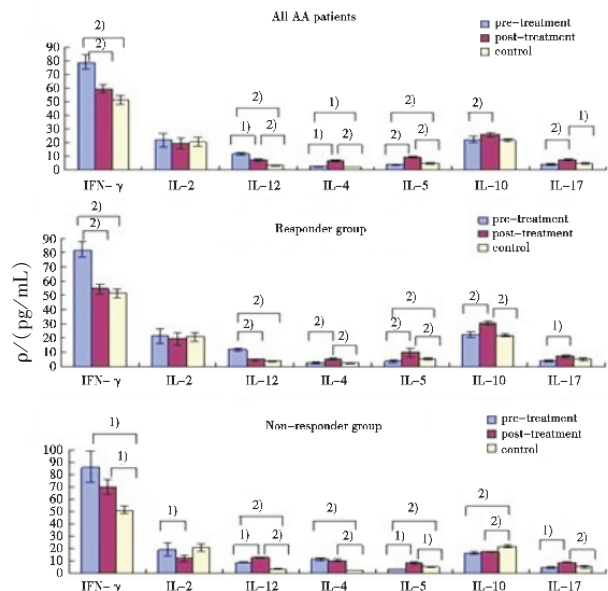


图 4 斑秃患者治疗前后血清细胞因子的平均变化水平

Fig.4 Serum cytokine profiles of alopecia areata patients: pre- and post topical immunotherapy

1) $P < 0.05$, 2) $P < 0.01$.

IL-12、IL-4、IL-5、IL-17 在治疗后高于正常对照组 ($P = 0.004, < 0.001, 0.001, 0.017$)。血清 IL-18、IL-22 治疗后与治疗前及正常对照比无明显统计学差异(图表未列出)。在有效组,血清 IFN- γ 和 IL-12 的水平与治疗前配对比较,出现了显著的下降低 ($P = 0.001, 0.002$),且下降到正常水平 ($P = 0.68, 0.076$);而治疗后 IL-4、IL-5、IL-10、IL-17 的水平较治疗前

升高($P = 0.006, 0.005, 0.002, 0.011$),且前三者比正常对照组高($P < 0.001, 0.003, < 0.001$)。在无效组,血清 IFN- γ 浓度与治疗前相比无明显差异($P = 0.091$),且仍高于正常对照组($P = 0.043$);IL-2 的水平在治疗后较治疗前下降($P = 0.028$),而 IL-12、IL-5、IL-17 水平在治疗后升高,不仅高于正常对照组($P < 0.001, 0.017, 0.005$),而且高于治疗前($P = 0.018, 0.018, 0.028$)。

3 讨 论

国际上从上世纪 80 年代起使用局部免疫法治疗重型斑秃,取得了良好疗效,据报道有效率多在 50%~60%之间^[9-11]。本实验有效率为 61.0%,与国外研究相符。既往 DPCP 局部免疫治疗发现疗效与脱发面积成反比,即脱发面积越小,疗效越好^[7],本研究结果与此一致。此外,我们发现疗效与病程、异位性病史、指甲改变等无明显相关性,此结果与国外报道相符^[12]。

DPCP 局部免疫疗法是在斑秃头皮上使用致敏剂诱发接触性皮炎,从而导致毛发再生,至今国内临床上所采用过的接触致敏剂包括二硝基氯苯(DNCB)和 DPCP,因 DNCB 诱导的接触性皮炎炎症反应过大患者不易耐受,且具有致畸性,故已被弃用;而 DPCP 由于其无致畸性、较为稳定、无交叉过敏、引起的炎症反应轻微可控、临床疗效肯定等特性,目前成为应用最广泛的接触致敏剂^[5]。本次研究中我们选择 DPCP 作为接触致敏剂,观察到为达到治疗目的而引发的局部接触性皮炎发生率为 86.0%,此外还可见枕部淋巴结肿大、局部色素沉着等副作用,与既往报道一致^[7,10-12]。但是总体来说,严重不良反应发生率低,大多停药后可自行恢复。值得注意的是,我们发现 IgE 浓度较高的患者对 DPCP 治疗的炎症反应过强,对今后治疗前的病例筛选有一定指导意义。

目前大多数研究认为斑秃是 Th1 细胞介导的以毛囊为靶器官的自身免疫性疾病^[1]。既往报道斑秃患者外周血 IFN- γ 、IL-2、IL-8 和 IL-12 都有不同程度的升高,且以 IFN- γ 的升高最为显著,而对于 IL-4、IL-10 的改变研究不一致,有报道上述因子在轻型斑秃患者中无明显改变,在重型、慢性患者外周血明显升高,但也有报道其较正常对照低^[13-15]。而我们的结果则显示斑秃患者外周血

IFN- γ 、IL-12 和 IL-4 的水平升高,IL-5 降低,支持重型斑秃的免疫反应是以 Th1 因子为主。

局部免疫法治疗斑秃是通过诱发过敏性接触性皮炎(ACD)而导致用药局部毛发再生的。目前研究表明,ACD 的效应细胞所分泌的细胞因子以 Th1 型占优势^[16]。其中 IFN- γ 、IL-1、IL-2、IL-17 等对 ACD 的发病起着重要作用,是迟发型变态反应和自身免疫性炎症的反应模式;而 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5、IL-10 则对 ACD 炎症有抑制作用,是过敏性炎症的主导力量^[17-18]。局部免疫法造成毛发再生的机制还在探索中,目前有数个学说试图解释 ACD 叠加斑秃后的免疫反应的相互作用模式,包括有炎症细胞的改变以及抑制性 T 细胞引入^[19-20]等。

本研究检测了部分患者治疗前后和正常对照血清细胞因子水平,并通过细胞因子改变的结果,初步探讨其作用机制,还未见既往类似报道。通过检测,我们发现经过治疗,有效组的 Th1 型细胞因子 IFN- γ 、IL-12 降低,TH2 型细胞因子 IL-4、IL-10 升高,这些均与无效组不同。因此我们推测 DPCP 作为一种接触致敏剂,可能是通过引发了以 Th1 为主的迟发型变态反应,与斑秃皮损原有的 Th1 反应竞争,造成细胞因子比如 IFN- γ 、IL-12 的表达下降,使 Th2 型细胞因子比如 IL-4、IL-10 被动升高,从而恢复了皮肤原有的、能够维持毛囊周期正常循环的 Th1 与 Th2 平衡状态,以致有效地纠正了毛囊周期信号传导通道的紊乱,而使毛囊进入生长期,达到治疗目的。而无效组治疗前 IL-4 较高,抑制了 DPCP 引起的 Th1 反应,故此不能有效地与斑秃皮损原有的 Th1 反应竞争,不能逆转毛囊周期的紊乱,毛囊仍然处于休止期。因此,治疗前测量血清 IL-4 的浓度可能有助于预测疗效的有无,以避免患者时间和财力的浪费。

局部免疫法治疗斑秃的复发率既往报道差异较大,从 10.6%至 68.9%不等^[7,10-12],本研究 32.0%的复发率与之相符。复发率差异的原因可能是由于病例选择、治疗和观察时间不同造成的。另外,我们推测斑秃复发可能与致病因素未去除、再发生头皮局部 Th1-Th2 免疫失衡有关。复发后继续 DPCP 治疗依然有效,可能提示复发的头皮局部 Th1-Th2 免疫失衡依然能够被局部免疫法引起的、以 Th1 为主的迟发型变态反应所纠正,导致毛发再生。

综上所述,我们使用局部免疫治疗中国重型斑秃的临床情况与国外报道相似。此种方法疗效较确切,而且相对安全,为重型斑秃患者提供了一种毒副作用较小的有效方法。

参考文献:

- [1] Cetin ED, Savk E, Uslu M, et al. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata [J]. *Am J Dermatopathol*, 2009, 31(1): 53-60.
- [2] Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments[J]. *Semin Cutan Med Surg*, 2009, 28(1): 15-18.
- [3] 蔡泽明, 赵莹, 杨建, 等. 斑秃的疗效与临床、病理的相关关系:189例病例分析 [J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2011, 25(7): 537-540.
- [4] Macdonald HS, Wood ML, Hutchinson PE, et al. Guidelines for the management of alopecia areata[J]. *Br J Dermatol*, 2003, 149(4): 692-699.
- [5] Sotiriadis D, Patsatsi A, Lazaridou E, et al. Topical immunotherapy with diphenylcyclopropenone in the treatment of chronic extensive alopecia areata [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2007, 32(1): 48-51.
- [6] Hull SM, Norris JF. Diphenylcyclopropenone in the treatment of long-standing alopecia areata[J]. *Br J Dermatol*, 1988, 119(3): 367-374.
- [7] El-Zawahry BM, Bassiouny DA, Khella A, et al. Five-year experience in the treatment of alopecia areata with DPC[J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(3): 264-269.
- [8] Whiting DA. Histopathologic features of alopecia areata: a new look[J]. *Arch Dermatol*, 2003, 139(12): 1555-1559.
- [9] Hunter N, Shaker O, Marei N. Diphenylcyclopropenone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities; Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers [J]. *J Dermatolog Treat*, 2011, 22(1): 2-10.
- [10] Maryam A, Hassan S, Farshad F, et al. The efficacy of topical diphenylcyclopropenone in the treatment of alopecia areata [J]. *Indian J Dermatol*, 2009, 54(1): 88-89.
- [11] Aghaei S. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone (DPCP): experience in an Iranian population[J]. *BMC Dermatol*, 2005, (5): 6.
- [12] Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, et al. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphenylcyclopropenone [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2008, 22(3): 320-323.
- [13] Barahmani N, Lopez A, Babu D, et al. Serum T helper 1 cytokine levels are greater in patients with alopecia areata regardless of severity or atopy [J]. *Clin Exp Dermatol*, 2010, 35(4): 409-416.
- [14] Attia EA, El SD, Sefin A. Serum interleukin-4 and total immunoglobulin E in nonatopic alopecia areata patients and HLA-DRB1 typing[J]. *Dermatol Res Pract*, 2010, 2010: 503587.
- [15] Katagiri K, Arakawa S, Hatano Y. In vivo levels of IL-4, IL-10, TGF-beta1 and IFN-gamma mRNA of the peripheral blood mononuclear cells in patients with alopecia areata in comparison to those in patients with atopic dermatitis [J]. *Arch Dermatol Res*, 2007, 298(8): 397-401.
- [16] Gober MD, Gaspari AA. Allergic contact dermatitis[J]. *Curr Dir Autoimmun*, 2008, 10: 1-26.
- [17] Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, et al. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis [J]. *Contact Dermatitis*, 2003, 48(2): 93-98.
- [18] Crane IJ, Forrester JV. Th1 and Th2 lymphocytes in autoimmune disease [J]. *Crit Rev Immunol*, 2005, 25(2): 75-102.
- [19] Gupta P, Freyschmidt-Paul P, Vitacolonna M, et al. A chronic contact eczema impedes migration of antigen-presenting cells in alopecia areata [J]. *J Invest Dermatol*, 2006, 126(7): 1559-1573.
- [20] Tobin DJ, Gardner SH, Lindsey NJ, et al. Diphenylcyclopropenone immunotherapy alters anti-hair follicle antibody status in patients with alopecia areata[J]. *Eur J Dermatol*, 2002, 12(4): 327-334.

(编辑 刘清海)